

Aus der Frauenklinik und -Poliklinik der Freien Universität
Berlin

(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)

Direktor: Professor Dr.med. Herbert L a x

und aus dem Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr.med. Bernhard S c h m i d t

Über die vaginale Candidiasis bei Schwangeren und
Wöchnerinnen und die mögliche Beziehung zum Mund-
höhlensoor ihrer Neugeborenen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marianne A r g i n i geb. Bahn

aus Coswig, Krs. Zerbst

1969
—

Aus der Frauenklinik und -Poliklinik der Freien Universität
Berlin

(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)

Direktor: Professor Dr.med. Herbert L a x

und aus dem Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr.med. Bernhard S c h m i d t

Über die vaginale Candidiasis bei Schwangeren und
Wöchnerinnen und die mögliche Beziehung zum Mund-
höhlensoor ihrer Neugeborenen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marianne A r g i n i geb. Bahn

aus Coswig, Krs. Zerbst

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Priv.Doz.Dr.med. Günther T h o m a s c h e c k

Korreferent: Professor Dr.med. Bernhard S c h m i d t



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am:

29. APR. 1969

Meiner Mutter gewidmet



Inhalts - Verzeichnis

Einleitung
Literatur
Material und Methodik
Ergebnisse
Diskussion
Zusammenfassung
Literatur - Angebe.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

In den letzten Jahren wurde der Candidiasis im allgemeinen und im besonderen der des weiblichen Genitale immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt, da sie eine der häufigsten Ursachen der Vulvovaginitis darstellt.

Sehr viel Fleiß wurde darauf verwandt, den Erreger dieser Erkrankung zu isolieren und seine Pathogenität zu ergründen, um ihn therapeutisch angehen zu können, denn es hatte sich gezeigt, daß seit der Antibiotika-Ära eine Zunahme der Candidiasis zu verzeichnen war.

Dank der umfangreichen Arbeiten der Holländischen Schule, die an die Namen DEKKER, DIDDENS, LODDER und KREGER van RIJ gebunden ist, und welche die Candida-Arten identifizierten und differenzierten, und dank der exakten Forschungsarbeiten vieler anderer Autoren, ist es heute längst zur Tatsache geworden, daß die Candidiasis vaginalis fast ausnahmslos durch Candida albicans hervorgerufen wird. Ebenfalls ist bekannt, daß diese Erkrankung sowohl bei Graviden als auch bei Nichtgraviden anzutreffen ist, doch schenkte man von jeher der Schwangeren-Candidiasis besonderes Interesse, weil hier

1. die klinischen Symptome mehr in den Vordergrund treten,
2. das Vorkommen der Erkrankung häufiger ist, und
3. eine eventuelle Beziehung zum Mundhöhlensoor ihrer Neugeborenen bestehen soll.

Aufgrund der in den letzten Jahren vermehrt erfaßten Fälle von Candidiasis und Neugeborenensoor, ist es erforderlich, weitere umfangreichere Untersuchungen auf diesem Fragengebiet anzustellen.

Ziel der nachfolgenden Arbeit ist es, dieses Anwachsen der vaginalen Candida-Infektion bei Schwangeren zu

beweisen, Nachuntersuchungen innerhalb des Wochen-
bettes vorzunehmen, sowie Abstriche aus der Mund-
höhle ihrer Neugeborenen durchzuführen, um die
Ergebnisse dieser Untersuchungen mit denen der
Literatur vergleichend diskutieren zu können.

Literatur

Entdeckung und Klassifikation

Der Soorpilz wurde 1839 von LANGENBECK erstmalig entdeckt, aber fälschlicherweise für den Erreger des Typhus gehalten.

Richtig erkannt wurde der Pilz erst 1841 von dem Schweden BERG. Von ihm stammt die Monographie "Über die Schwämmchen bei Kindern, deutsch von G.v.d. BUSCH Bremen 1848". Das Wort 'Soor' findet seinen Ursprung in dem altdeutschen Wort 'sohren' = 'verdorren, wundmachen' und findet sich in 'unversehrt' wieder (22). Die generelle Namensbezeichnung jedoch war lange Zeit heftig umstritten. So benannte ROBIN 1835 diesen Pilz "Oidium albicans", ZOFF prägte 1890 den Namen "Monilia albicans" (19, 10). Diese Bezeichnungen sind aber irreführend, da die Botaniker schon seit geraumer Zeit andere Pilzarten mit diesem Namen belegt hatten (9), denn bei Monilia und Oidium handelt es sich um Pilze, die als phytopathogene Erreger Fruchtfäule und Mehltau bewirken, und daher nichts mit den Veränderungen zu tun haben, die der Soorpilz bei Menschen hervorruft. Diese widersprechenden Bezeichnungen sind zuerst BERKHOUT aufgefallen, der 1923 für jene hefeähnlichen Pilze den Namen "Candida" geschaffen hat (17). Dieser Name fand aber zunächst, wie noch weitere, keine Manifestation in der Mykologie. Erst auf dem 3. Internationalen Mikrobiologischen Kongreß 1939 in New York wurde vorgeschlagen, den Namen 'Candida' beizubehalten. Diesen als 'nomen konservandum' anzunehmen, wurde erst 1950 von BENHAM auf dem 7. Internationalen Botanischen Kongreß in Stockholm vorgetragen (19). Von diesem Zeitpunkt an ist der Name 'Candida' allgemeingültig und sollte heute ausschließlich Verwendung finden (22, 10).

Eine nähere Bestimmung dieser Pilze ermöglichten die grundlegenden Arbeiten der holländischen Schule, die mit Namen wie DIDDENS, LODDER, KREGER van RIJ und DEKKER engstens verbunden sind. Ihre Untersuchungen bauten sie auf den Arbeiten von BERKHOUT auf (19, 9). Die Identifizierung der Pilze erfolgte:

- aufgrund der An- oder Abwesenheit von Ascosporen, wobei der Nachweis von Ascosporen die Zugehörigkeit zur Gruppe 'Candida' ausschließt,
- aufgrund des Verhaltens der Kulturen im flüssigen Nährsubstrat und der Pseudomycel- oder Mycelbildung in der Objektträgerkultur
- weiterhin aufgrund der Bildung von Blastosporen und Chlamydosporen,
- und vor allem aufgrund des Gärvermögens,
- sowie der aeroben Zucker- und N-Assimilation (9).

Candida albicans, die zu den sogenannten hefeähnlichen Mikroorganismen gehören, unterscheiden sich von den echten Hefen durch das Fehlen sexueller Vermehrung, d.h. sie bilden keine Ascosporen. Somit werden sie den anascosporogenen Pilzen zugeordnet (30).

Die Zellen der *Candida*-Arten, LODDER und KREGER van RIJ unterschieden 30 Arten und 6 Variationen (30), sind in ihrer Form sehr unterschiedlich, die Knospung multilateral, und sowohl Chlamydosporen als auch Pseudomycelien und echte Mycelien können vorhanden sein. Der Nachweis von Mycel und Pseudomycel ist für die Gattungs- und Artdiagnose von Bedeutung. Bei dem echten Mycel handelt es sich um eine septierte Fadenbildung; bei dem Pseudomycel um die Vortäuschung einer solchen, nämlich um aneinanderhängende, in die Länge gezogene Sproßzellen. Allerdings sind Pseudomycelien nicht für die Gattung *Candida* allein charakteristisch, da diese auch von anderen anascosporogenen und ascosporogenen Hefen produziert werden, aber sie stellen doch ein Leitsystem für die Gattungsdiagnose *Candida* dar, besonders für die Identifizierung von der Spezies

'Candida albicans'. Ein sicheres Symptom zur Diagnose letztgenannter Spezies ist bei diesen das regelmäßige Vorkommen von Chlamydosporen. Bei diesen Gebilden handelt es sich um Mantelsporen, d.h. sie sind von einem doppelkonturierten, dickwandigen Mantel umgeben und werden als Dauerformen angesehen. Die Chlamydosporen entstehen durch Umwandlung von Mycel oder Sproßzellen und zeichnen sich durch Azidophilie und Säurefestigkeit aus. Oft liegen sie frei in Trauben oder in Ketten angeordnet, im allgemeinen aber terminal. Chlamydosporen können außerdem auch noch von *Candida stellatioides*, -*reukaufii* und -*pulcherrima* gebildet werden, jedoch ist das Vorkommen bei diesen nicht obligat. Eine mögliche Verwechslung mit *Candida albicans* kann durch spezielle Differenzierungen ausgeschaltet werden (22).

Neben diesen morphologischen Merkmalen zeichnen sich die *Candida*-Arten noch weiterhin durch besondere physiologische Eigenschaften aus. Die beiden wichtigsten sind hierbei die Vergärung (Fermentation) und Assimilation verschiedener Zucker. Schon aufgrund dieser beigen Eigenschaften allein ist eine weitgehende Differenzierung möglich. An Kohlenhydraten werden die Monosaccharide Glucose und Galactose, die Disaccharide Saccharose, Maltose, und Laktose vergoren und assimiliert. Bei starker Vergärung von Saccharose wird auch das Trisaccharid Raffinose verwendet. Die Fermentations- und Assimilationsleistungen der einzelnen *Candida*-Arten wurden ausführlich von LODDER und KREGER van RIJ in ihrem Werk 'The Yeasts' aufgeführt (30, 19, 9) .

Pathogenität

Pathogene und apathogene Hefen sind in der Natur weit verbreitet. Ihre natürliche Aufgabe ist die Zersetzung organischer Reste, um damit ihren eigenen Aufbau

gewährleisten zu können. Ihre physiologischen Fähigkeiten sind je nach Gattung und Art verschieden. So verwerten z.B. einige Hefen Milchzucker, andere dagegen nützen Kaliumnitrat. Vielen Arten ist die Möglichkeit Zucker zu vergären zu eigen, doch der größeren Anzahl dagegen bleiben diese Eigenschaften versagt. Somit ist es auch verständlich, daß nur einem gewissen Teil der Hefen die Fähigkeit vorbehalten ist, lebendes Gewebe anzugreifen. Bemerkenswerterweise gewinnen bestimmte Hefen je nach den Umständen entweder durch Oxydation oder durch Vergärung Energie. Das bedeutet, daß sie je nach Bedarf ihren Stoffwechsel einzustellen vermögen.

Diese Umstellung des Stoffwechsels scheint auch dem Übergang vom Saprophytismus zum Parasitismus verschiedener Hefen zugrunde zu liegen. Bestärkt wird diese Vermutung durch klinische Erfahrungen. Hefen, die lange Zeit hindurch saprophytär, d.h. von nicht lebender organischer Substanz existierten, wurden plötzlich bei Änderung verschiedener äußerer Faktoren pathogen und schädigen nun lebende Zellen.

Man nimmt an, daß dabei ein noch unbekannter Mechanismus die Produktion pathogener Agentien in Gang setzt (29). Diese Fähigkeit, aus dem saprophytären Zustand in den parasitären überzugehen, besitzen auch die Candida-Arten. Sie halten sich als Saprophyten auf der Haut und Schleimhaut und können von dort isoliert werden. Unter gewissen Umständen können sich die Hefen hier vermehren, ihre Position verlassen, in die Haut und Schleimhaut eindringen und den Organismus als Krankheitserreger befallen. Der auslösende Faktor konnte noch nicht einwandfrei bestimmt werden (33). Solche Hefen, die befähigt sind, durch gewisse Umstände vom eigentlichen Saprophytismus in den Parasitismus überzugehen, bezeichnet man als fakultativ pathogen. Hierzu gehört ganz besonders *Candida albicans* (22). Dieser Mikroorganismus kann also auch auf der gesunden Haut

primär pathogen sein (26). Für *Candida albicans* und *Candida tropicalis* ist die Pathogenität im Tierversuch gesichert. Werden diese Mikroorganismen einem Kaninchen i.v. verabfolgt, stirbt das Versuchstier nach wenigen Tagen unter dem Bild einer Sepsis. Bei den übrigen Species der insgesamt 30 *Candida*-Arten konnte die Pathogenität tierexperimentell nicht gesichert werden (22).

Lange Zeit war man der Ansicht, daß die Hefen wegen ihres häufigen Vorkommens nur eine zur Auslösung von Erkrankungen beim Menschen sekundäre Rolle spielen würden und die bakterielle Infektion primäre Bedeutung hätte. Diese Auffassung wurde aber bald widerlegt (26).

SCHIRRE und RIEBH sind sogar aufgrund ihrer Untersuchungen der Meinung, daß es hochvirulente *Candida albicans*-Stämme mit primär humanpathogenen Eigenschaften gibt (22).

Kurz erwähnt seien neben *Candida albicans* noch jene *Candida*-Arten, denen ebenfalls klinische Bedeutung zugemessen werden muß: *Candida krusei*, -*tropicalis*, -*pseudotropicalis*, -*guilliermondii*, -*pelliculosa*, -*parapsiosis* und -*stellatoidea* (22,9).

K l i n i k

Die klinische Bezeichnung der durch die *Candida*-Arten, hauptsächlich *Candida albicans*, hervorgerufene Krankheit ist Candidiasis, Moniliasis, Oidiomykose und Soor. Entgegen früheren Auffassungen handelt es sich hierbei nicht um eine harmlose Erkrankung (31).

Die Besiedlung von Haut und Schleimhaut des Intestinaltraktes durch alle genannten *Candida*-Arten ist auf mannigfaltige Weise möglich.

Die Übertragung erfolgt am häufigsten unter der Geburt, weiterhin durch Kontakt, einschließlich Koitus, und durch die Berührung von Gebrauchsgegenständen und den Genuß von Lebensmitteln.

Bei Tieren werden die Mikroorganismen hauptsächlich durch den Kot verbreitet. Auch zwischen Mensch und Tier sind Übertragungen möglich (22).

Als fördernde Faktoren bei den durch Candida-Arten ausgelösten Erkrankungen des Menschen werden Schwangerschaft, Leukämie, Lymphogranulomatose, Tuberkulose, Carcinom, Stoffwechselstörungen (Diabetes, Fettsucht), Mangelzustände, anergische Zustände (Hunger, Alkoholismus), Störung des Gleichgewichtes der normalen Schleimhautbakterienflora, langanhaltende Cortison- und ACTH-Therapie in hohen Dosen, Röntgenbestrahlungen und vor allem die Zunahme der Antibiotikabehandlungen (vorwiegend der Breitspektrum-Antibiotika) angesehen (5,23, 16, 13, 31, 15, 9).

Die letztgenannten Zusammenhänge werden einmal auf eine direkte, das Pilzwachstum fördernde Wirkung der Antibiotika zurückgeführt, während andererseits die Zerstörung des Scheidenbiotops durch diese für die Zunahme der Erkrankung verantwortlich gemacht wird (34, 5).

Die Erkrankung ist in allen Altersstufen, sowohl beim Mann als auch bei der Frau, ziemlich gleichmäßig zu beobachten. Nur der Befall der Mundhöhle ist häufiger bei Kleinkindern und jenseits des 50. Lebensjahres zu finden (33).

Im allgemeinen muß man zwischen lokalen und generalisierten Candida-Infektionen unterscheiden. Bei der ersten Gruppe finden wir hauptsächlich: Mundhöhlensoor, Perleche, Interdigital-Mykosen, Paronychia und Onychia mykotika, Intertrigo, Vaginalsoor bei Frauen und Candida-Balanitis sowie Candida-Urethritis bei Männern, Follikulitis und granulomatöse Hauterscheinungen. Die zweite Gruppe umfaßt die selteneren Verlaufsformen wie: Organmykosen, Sepsis und generalisierte Formen mit chronischem Verlauf (10).

Wegen der Vielzahl der Möglichkeiten von Candida-Infektionen erschien es zum Zweck ihrer Übersicht erforderlich,

diese unter Beachtung von Lokalisation und klinischen Erscheinungsformen in vier große Gruppen zu gliedern:

1. Die broncho-pulmonale Form
2. Die Haut-Candida-Mykosen
3. Die Schleimhauterkrankungen
4. Seltenerer Verlaufsformen

- wie:
- a) Organ-Mykosen
 - b) Generalisierte Mykosen mit chronischem Verlauf
 - c) Sepsis

Da das Thema der Arbeit aber nur eine genaue Beachtung der Candida-Infektionen an den Schleimhäuten, besonders an der Vagina, erfordert, soll hier nicht weiter auf die Gruppen 1, 2 und 4 eingegangen werden.

Die Candidiasis der Schleimhäute

a) beim Erwachsenen

Die Schleimhaut-Candidiasis, sowohl an der Vagina als auch in der Mundhöhle, wird fast ausnahmslos von der Spezies 'Candida-albicans' hervorgerufen.

Nur ganz selten sind andere Candida-Typen zu beobachten. Während die vulvovaginale Candidiasis bei Graviden schon seit langem zu beobachten war, tritt in letzter Zeit diese Lokalisation auch außerhalb der Gestation häufiger auf. Die subjektiven und objektiven Beschwerden sind jeweils die gleichen. Bei den leichteren Formen findet man nur wenige weißliche Stippchen im Bereich der Vulva und der Vaginalwand. Die Vagina erscheint trocken und oft liegen krümelige Sekretreste im Scheidengewölbe. Der Gervikalkanal bleibt frei von diesen Veränderungen (35,22).

Bei stärkeren Erscheinungen ist die Vaginalschleimhaut intensiv gerötet und ödematos geschwollen. Teilweise sieht man flächenhafte weißliche Beläge, nach deren Entfernung oberflächliche Ulcerationen oder Blutungen zurückbleiben. In diesem Stadium ist eine Untersuchung

sehr schmerzhaft. Im typischen Fall zeigt sich ein richtiger Soor-Rasen mit im Vaginallumen angehäuften, pastenartigen, grauweißlichen Sekret, welches sich häufig tamponartig vor die Portio legt. In anderen Fällen beherrscht mehr ein profuser, dünnflüssiger Fluor das klinische Bild. Hierbei handelt es sich meistens um eine gleichzeitige Infektion mit Trichomonaden (22,35,5).

Als Leitsymptom für die durch *Candida albicans* verursachten Veränderungen am weiblichen Genitale besteht häufig ein das Allgemeinbefinden erheblich störender, kontinuierlicher Pruritus vulvae, weiterhin Brennen, Hitzegefühl, Miktionsbeschwerden, Dyspareunie, Fluor, und nicht selten kommt es zur Exacerbation nach der Menses (31,22,15,23).

Derheftige Pruritus wird schon bei geringen entzündlichen Erscheinungen um die Menstruation und post coitum bemerkt (31). Die gleichzeitig vorhandenen Hauterscheinungen im Genitalbereich entsprechen der *Candida-Intertrigo* (22).

Die Candidiasis kann beim weiblichen Geschlecht in jedem Lebensalter auftreten, vorwiegend vom 20. bis 45. Lebensjahr, seltener in der Menopause (31). Besonders häufig jedoch treffen wir diese Erkrankungen in der Schwangerschaft an. Als prädisponierende Faktoren müssen hier die verstärkte Durchblutung und das glykogenreichere Vaginalepithel angesehen werden. Bei einem großen Teil der Frauen treten trotz latenter Infektion die Symptome erstmalig während einer Gravidität auf, ebenso können diese nach der Entbindung in wenigen Tagen wieder verschwinden. Ca. 10 % der intra graviditate⁴⁴ erkrankten Frauen lassen später Rezidive erkennen (33,31,23).

b) beim Neugeborenen

Die Candidiasis der Mundhöhle kommt am häufigsten beim Säugling vor. Als Hauptinfektionsquelle wird die Candidabesiedlung der mütterlichen Vagina angesehen. Von

untergeordneter Bedeutung ist die Infektion der mütterlichen Mundhöhle. Das klinische Bild bei Neugeborenen zeigt weißlich bis gelbliche, stecknadelkopfgroße Stippchen auf der Wangenschleimhaut, die anfangs festhaften, sich vergrößern und dann leicht zu entfernen sind. Der Befall der Mundhöhle pflegt im allgemeinen keine Symptome hervorzurufen. Es können alle Stellen des Mund- und Rachenraumes befallen sein. Selbst auf der Nasenschleimhaut finden sich mitunter Beläge. Nur selten kommt es zur weiteren Ausbreitung der Erkrankung, und nach einiger Zeit verschwindet der Befall von selbst. Vereinzelt wurde eine isolierte Candida-Tonsillitis beobachtet, worüber DOBIAS berichtet. Hiervon kann später eine Generalisierung ausgehen, wie BERENDES und SCHALLOCK zeigten (31,22,10).

BAUM fand bei einem Drittel der Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt den Soor-Erreger in der Mundhöhle, wenn der Erreger auch in der Vagina der Mutter vorhanden war. Schon 12 Stunden später war dieser dann von der Mundschleimhaut nicht mehr zu isolieren. Bei 20 % der Säuglinge konnte BAUM erst am 6. Tag post partum den Erreger in der Mundhöhle der Säuglinge feststellen und dieses unabhängig von einem Vaginalbefall ihrer Mütter. Da der Mundhöhlensoor beim Säugling erst ab dem 3. bis 4. Lebenstag beobachtet wird, ist BAUM der Meinung, daß es sich nicht um eine Candida-Infektion sub partum handelt (22).

c) beim Manne

Die Candidiasis vaginalis stellt, wie erwähnt, auch eine Gefahr für den Partner bei der Kohabitation dar. Es kann zum Bild der Balanitis mit einer subakut verlaufenden Entzündung mit Pruritus und Rötung von Glans und Präputatium kommen. Nicht selten wird auch ein charakteristischer krümelig-weißlicher Belag, der leicht abwischbar ist und einen süßlichen Geruch zu eigen hat, beobachtet (13,31).

Werte aus klinischen Statistiken

Hinsichtlich der Häufigkeit der Candidiasis vaginalis bei Graviden und Nichtgraviden, sowie des Vorkommens von Mundhöhlensoor bei Neugeborenen und des Auftretens von Mischinfektionen durch Candida-Arten mit Trichomonaden, finden sich in der Literatur unterschiedliche Zahlenangaben.

MEYER untersuchte alle klinischen Aufnahmen der Mannheimer Hautklinik seit 1952 und fand bei ihnen 31,34 % vaginalen Candida-Befall (21).

BAUM berichtete über Candida albicans-Infektionen bei

Nichtgraviden	in 22 %	der Fälle,
Graviden (Mens V-IX)	in 32 %	" " ,
ante partum	in 50 %	" " (2).

KOSTIC untersuchte 912 Frauen, die Abstriche ergaben bei
75,8 % Trichomoniasis vaginalis
24,9 % Candidiasis vaginalis
42,8 % Mischinfektionen (14).

IKLE stellte fest, daß von 180 Frauen 4 % von Trichomonaden und Candida albicans gleichzeitig befallen waren (8).

RÜTHER, RIETH, KOCH, KRÄMER und KIMMIG konnten in 15 % bis 20 % aller Fluorfälle bei Nichtgraviden Candida albicans im Nativpräparat nachweisen. Bei Anwendung des Kulturverfahrens konnte der Nachweis sogar in 46 % aller Fälle erbracht werden (31,15,2,12).

KOZINN stellte bei Untersuchungen in den USA an 2.175 Säuglingen bei 83 Säuglingen Soor-Infektionen in der Mundhöhle fest (10).

Eine Statistik der Londoner Universitätsklinik gibt an, daß bei der Untersuchung von 250 Graviden 30 % der Fälle Pilze im Vaginalsekret aufwiesen, wovon sich in 20 % der Fälle Candida albicans isolieren lassen konnte. Die Mundabstriche von den Neugeborenen dieser 250 Graviden erbrachten folgende Ergebnisse: - 100 Säuglinge positiv
Abstrich am 6. und 13. Tag nach der Geburt

- nur noch wenige positiv (23).

Laboratoriums-Diagnostik

Der Erregernachweis der Candidiasis ist mit gewissen Schwierigkeiten verbunden, die in den morphologischen Ähnlichkeiten der Hefezellen untereinander zu suchen sind. Aus diesem Grunde ist eine besonders exakte Differenzierung der Hefen erforderlich.

Zum Nachweis der klinisch wichtigen Candida-Arten sind folgende Untersuchungsmethoden bekannt:

1. Nativpräparate.

Abstriche werden von den Candidiasis-Verdächtigen aus Mundhöhle und Vagina entnommen.

Der Nachweis der Sproßzellen gelingt leicht im Phasenkontrastmikroskop nach Vermischung des entnommenen Materials mit 10-30 %iger Kalilauge. Die Fehlerbreite jedoch beträgt ca. 35 %, und somit ist diese Methode als äußerst unsicher anzusehen.

KOH dient als Aufhellungsmittel, und im mikroskopischen Bild erscheinen die Candida-Arten als schmale, 4-6 μ große, rundliche, gut konturierte Hefezellen (7,31,13,33,29).

2. Gefärbte Präparate nach Gram und Giemsa.

Abstriche erfolgen gleich den Nativpräparaten, der Nachweis wird mittels Gram- und Giemsa-Färbung erbracht. Diese Methode gibt noch weniger Aufschluß als die des Nativpräparates, da bei der Gramfärbung im luftgetrockneten Ausstrich die Zellen schrumpfen und danach ihre morphologische Beurteilung äußerst schwierig ist (29,13,33,7).

3. Tuschepräparate.

Diese Methode dient nur dem Nachweis der Schleimkapsel bei *Cryptococcus neoformans*, deswegen zur Differentialdiagnose sehr wertvoll (29).

4. Histologische Untersuchungen.

Bei Verwendung geeigneter Färbemethoden (Hotchkiss-McManus, Gridley, Granits) lassen sich Sproßzellen und Pilzfäden darstellen (29).

5. Kulturelle Untersuchungen.

Diese Methode ermöglicht ein sicheres Auffinden der Candida-Arten, besonders dann, wenn sich im Nativpräparat Anzeichen für mögliches Vorhandensein von Candida ergeben.

Bei dieser Untersuchung benutzt man zunächst einen Diagnostik- oder Testagar, der für die Isolierung der Hefen bestimmt ist.

Zur Identifizierung und Klassifizierung der Candida-Arten benutzt man einen Spezialnährboden nach TASCHDJIAN, den Reisagar. Jedoch ist zu beachten, daß es hierbei leicht zu einer Verwechselung von Candida albicans mit Candida stellatoidea kommen kann, da beiden Arten zahlreiche Chlamydosporen zu eigen sind.

Als Testagar benutzt man im allgemeinen: SABOURAUD-, Grütz-, Bierwürz-, Malz-, Maismehl- und KIMMIG-Agar (34,39,22).

Auf diesen galleartigen Nährböden wächst der Soorpilz in bakterienartigen, nicht in schimmelpilzartigen Kolonien und ähnelt somit denen der Bierhefen.

Als zweckmäßig hat es sich erwiesen, das Substrat zunächst in ein Bierwürzschrägröhrchen auszustreichen, 24 Stunden bei 37° zu bebrüten und im Falle des Pilzwachstums Spezialnährböden zur genaueren Differenzierung zu beimpfen.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, in Röhrchen mit flüssiger Bierwürze Watteträger mit Material hineinzustellen, einige Tage zu bebrüten und vom etwaigen Bodensatz Diagnostikagar in Petrischalen zu bestreichen. Wachsen auf diesem keine Hefepilzkolonien, gilt die Untersuchung als negativ.

Zur Differenzierung der Candida-Arten eignet sich nun am besten der Reisagar nach TASCHDJIAN. Dieser Agar fördert äußerst günstig die Chlamydosporen-

bildung, welche für die Identifizierung von *Candida albicans* eine entscheidende Rolle spielt. Weiterhin lassen sich auf diesem Agar noch andere morphologische Charakteristika beobachten, wie Mycel-, Pseudomycel-, Arthrosporen- und Blastosporenbildung (33,29,7,13,22,25,26).

Es können natürlich auch außer den aufgeführten Gebilden Ascosporen vorkommen, doch dann handelt es sich nicht um imperfekte Hefen, zu denen die *Candida*-Arten zählen, sondern um perfekte Hefen. Kommen massenhaft Arthrosporen vor, welche durch enge Septierungen echten Mycels entstehen und schon wenige Stunden nach Auskeimen der Mutterzellen gebildet werden, und ist ein völliges Fehlen von Blastosporen zu erkennen, so kann es sich nur um *Geotrichum candidum* handeln. Treten Chlamydosporen auf, so kann man mit größerer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es *Candida albicans* ist. Da aber Chlamydosporen auch gelegentlich von *Candida stellatoidea*, -*pulcherrima* und -*reukauffii* gebildet werden, ist eine weitere Differenzierung dieser Spezies unbedingt erforderlich (25).

6. Fermentation und Assimilation.

Diese Differenzierung wird ^{am}möglichst durch die langjährigen Arbeiten der Holländer LODDER und KREGER van RIJ. Sie erkannten, daß die verschiedenen *Candida*-Arten die Zucker Dextrose, Galaktose, Saccharose, Maltose und Lactose unterschiedlich vergären und assimilieren, was sie in ihrem Werk "The Yeasts" genau festlegten (7,30,19).

7. Reinigung der Kulturen von Bakterien in Raulin'scher Lösung.

Um bei der Prüfung der physiologischen Eigenschaften nicht infolge bakterieller Beimengungen zu falschen Ergebnissen zu gelangen, ist es zweckmäßig, das

Material ein bis zweimal für 5 bis 10 Tage in Raulin'sche Lösung zu bringen, wodurch die unerwünschten Bakterien absterben, die Hefen sich jedoch weiter vermehren (13,22,27).

8. Tierversuche.

Hier sei zu erwähnen, daß der Tierversuch darüber Aufschluß gibt, ob es sich wirklich um pathogene Candida Arten handelt, denn es ist bekannt, daß menschenpathogene Arten auch tierpathogen sind. Nimmt man eine Kulturaufschwemmung von Patienten mit Candidiasis-Verdacht und injiziert diese einem Kaninchen i.v., so mäßte das Versuchstier nach wenigen Tagen an einer Allgemeininfektion mit Candida ad exitum iommen (7) .

T h e r a p i e.

Die Schwere der Erkrankung an Candidiasis ist bei lokalem Befall im Einzelfall nicht immer leicht abzuschätzen. Eine Behandlung hat deshalb grundsätzlich zu erfolgen, da bei einer Candidiasis vaginalis tötlich verlaufende Komplikationen nicht ausgeschlossen werden können (31,13). Die bisher üblichen Therapeutika bei einer lokalen Candidiasis waren die Farbstoffe wie: Malachitgrün, Gentianaviolett und Brillantgrün. Außerdem tuschiert man die vaginale Schleimhaut an den Befallstellen mit Argentum nitricum. Die Anwendung der genannten Mittel stieß aber häufig auf Schwierigkeiten, da sie bei bestehender Vulvovaginitis äußerst schmerzhaft wirkten, und außerdem konnte bei ihrer Anwendung die Reinfektion aus dem Darm auch nicht ausgeschaltet werden.

Als Standardmethode der Therapie wurde bislang das 20 %ige Boraxglycerin angegeben, doch erwiesen sich hierbei die gleichen Nachteile, wie die soeben erwähnten. Schon bessere Erfolge ließen sich durch die lokale Applikation von Gyno-Sterosan, Chinosol-Myxallösungen, Tricofusan, Sporostacin u.ä. erzielen (8,28,39,17,31,6,11,9).

1952 entdeckte HOSOYA in Japan das Trichomycin. Dieses Präparat, kombiniert angewandt, ist wirksam gegen Trichomonaden, Candida-Arten und Amöben. Die Behandlungsergebnisse sind jedoch kritisch zu bewerten, da sie von der oralen und lokalen Darreichung des Antibiotikums abhängig sind. Erste Erfahrungswerte mit Trichomycin basierten auf der oralen Applikation und waren nicht günstig. Das Trichomycin gelangte einfach nicht in der genügenden Konzentration auf die Vaginaloberfläche (20,4, 24,10,38,3,37,10,36).

In der Therapie wird das Trichomycin per oral in einer mittleren Dosis von 3 x 50 000 bis 3 x 200 000 E/die beim Erwachsenen gegeben. Zur vaginalen Behandlung der Candidiasis stehen Vaginaltabletten oder Salbe zur Verfügung (22).

1950 entdeckten BROWN, HAZEN und MASON das mykostatische Antibiotikum ^{myk}Nystatin⁺ oder Mykostat⁺, welches heute als Mittel der Wahl zur Candidiasis-Therapie angesehen werden kann (21,1,18,24,15,16,23).

Sowohl lokal anwendbar als auch in Form von Dragees und Suspensionen zur Mitbehandlung des Intestinaltraktes geeignet, hat sich mit diesem Antibiotikum nach übereinstimmender Ansicht eine therapeutische Wandlung in der Bekämpfung der Candida-Arten vollzogen. Selbst in der Schwangerschaft kann Moronal ohne Bedenken angewandt werden.

Moronal steht in folgenden Formen zur Verfügung:

1. Ovula zum intravaginalen Gebrauch,
2. Dragees für den peroralen Gebrauch,
3. Salbe zur Behandlung äußerer Candidaherde

(10,5,15,24,1,31,32,12,10,13,15,22).

Die Behandlung der Candidiasis vaginalis mit Moronal erfolgt anfangs mit 2 Ovula täglich, doch ist später nur noch ein Ovulum erforderlich. Moronal-Ovula sind entweder durch den Arzt bei der SpekulumEinstellung oder durch Selbstapplikation der Patientin möglichst in das

+) Moronal^(R)-Squibb - Chemische Fabrik von Heyden AG.,
München 23

hintere Scheidengewölbe einzuführen. 1 Ovulum enthält 100 000 Einheiten Nystatin in Lactose-Grundlage. Veränderungen der Vulva durch dermatologische Candida-Infektionen werden gleichzeitig im Rahmen der vaginalen Behandlung mitversorgt, indem auf die befallenen Stellen täglich mehrmals Moronalsalbe aufgetragen wird. Zur Sicherung des therapeutischen Effektes ist es ratsam, einemindestens einwöchige Behandlung, wie oben dargestellt, durchzuführen.

Im subakuten Stadium mit vorwiegend vaginaler Soormanifestation reicht meist eine 6-tägige Behandlung mit 1 Moronal-Ovulum täglich aus. Um Rückfälle und Reinfektionen vom Darm her vorzubeugen, wird neben der Lokalbehandlung des Genitals eine Darmsanierung, per os 3 x 1 Moronal-Dragee pro die (1 Dragee = 500 000 E Nystatin) über die Zeit von 10 Tagen empfohlen (35).

Material und Methodik

Eigene Untersuchungen.

Als Probanden standen 800 Gravide der verschiedensten Schwangerschaftsmonate zur Verfügung.

Diese Frauen nahmen ausschließlich an der Schwangerenberatung der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin teil.

Durch die Tatsache, daß alle Frauen, bis auf einen geringen Prozentsatz, in der Universitäts-Frauenklinik entbunden wurden, war es möglich, exakte Untersuchungen vorzunehmen.

Im Rahmen der Fragenstellung zu vorliegender Arbeit interessierten jedoch nur jene Frauen und ihre Neugeborenen, bei denen eine klinisch und kulturell gesicherte Candidiasis vaginalis, bzw. ein Mundhöhlen-Soor nachzuweisen war.

Die weiteren bakteriologischen Untersuchungen wurden im Hygiene-Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt. Bei den ausschließlich in der Kultur erbrachten Erregernachweisen fanden als Nährböden Bierwürz- und Reisagar Verwendung. Zur speziellen Differenzierung der Candida-Arten diente die Fermentationsmethode.

1. klinische Untersuchungstechnik:

Um das klinische Bild der Erkrankung bei den einzelnen Fällen klar und deutlich abzugrenzen, war es zunächst wichtig, eine ausführliche Anamnese zu erheben.

Diese bestand in erster Linie darin, bei den in Frage kommenden Probanden festzustellen:

ob ein für die Candidiasis charakteristischer Fluor besteht,

seit wann dieser bemerkt wurde,

welcher Konsistenz er ist,

inwieweit eine quantitative Zunahme in der Schwangerschaft stattgefunden hat.

Weiterhin galt es zu ermitteln, ob eine Pruritus vulvae,

schmerzhaftes Brennen bei der Miktion und Wundsein am äußeren Genitale bemerkt worden sind, und ob evtl. Behandlungen gegen diese Beschwerden stattgefunden haben. Wurden diese subjektiven Symptome von seiten der Probanden bejaht, so war der Verdacht auf die Erkrankung gegeben.

Die erste Untersuchung erfolgte stets vor der Entbindung, unabhängig vom Schwangerschaftsmonat.

Zu der zweiten Untersuchung, die im Wochenbett zwei bis drei Tage post partum vorgenommen wurde, kamen nur noch jene Probanden in Betracht, bei denen die Laboratoriumsbefunde einen Candida-Befall während der Schwangerschaft mit Sicherheit ergeben hatten.

Die dritte Untersuchung dieser positiven Fälle erfolgte vier bis sechs Wochen nach letztgenanntem Termin. Die Untersuchung der Neugeborenen auf Mundhöhlen-Soor von den in der Schwangerschaft positiven Frauen wurde vom ersten bis vierten Lebenstage vorgenommen. Nicht untersucht wurden diejenigen Kinder, deren Mütter aus bestimmten Gründen während der Schwangerschaft mit Moronal behandelt wurden.

Nach Erhebung der Anamnese erfolgte bei allen Probanden bei der ersten Untersuchung eine genaue Inspektion der Vagina mit Hilfe der SpekulumEinstellung. Bei den Fällen, die schon anamnestisch candidiasisverdächtig erschienen, zeigten sich zumeist auch die charakteristischen Veränderungen an Vagina und Vulva. Um einen sicheren Erregernachweis führen zu können, wurde technisch so vorgegangen, daß sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei der Drittuntersuchung das Untersuchungsmaterial mit einem sterilen Stieltupfer aus dem hinteren Scheidengewölbe entnommen wurde.

Bei der zweiten Untersuchung, dem Wochenbettabstrich, wurde die SpekulumEinstellung wegen der Infektionsgefahr unterlassen. Das Untersuchungsmaterial mußte deshalb mit einem sterilen Stieltupfer den Lochien der vorderen Vaginalwand entnommen werden. Die Untersuchung der

Neugeborenen auf Mundhöhlen-Soor erforderte zunächst eine intensive Inspektion der gesamten Mundhöhle, insbesondere der Wangenschleimhaut, um evtl. Soor-Beläge nicht zu übersehen. Gleichzeitig wurde mit dem Stieltupfer die gesamte Mundhöhle abgestrichen, um selbst bei spärlichem Candida-Befall Material zu erhalten.

2. bakteriologische Untersuchungstechnik:

Das jeweils entnommene Material wurde sofort auf bereitstehende Bierwürz-Agarplatten übertragen. Auf die Anfertigung von Nativpräparaten wurde verzichtet, da zum sicheren Pilznachweis, wie schon aus der Literatur ersichtlich, die Kultur einwandfrei überlegen ist.

Die beimpften Bierwürz-Agarplatten wurden nun für 24 Stunden in den Brutschrank gegeben. Die Bebrütung erfolgte bei einer konstanten Temperatur von 37°C . Waren im Material Pilze vorhanden, so wuchsen auf den bebrüteten Platten grau-weißliche Kolonien, bei denen mikroskopisch bereits eine deutliche Mycelbildung zu erkennen war.

Eine Reinigung der Hefekulturen in Raulin'scher Lösung war nur selten erforderlich, da evtl. vorhandene bakterielle Begleitflora im sauren pH-Milieu des Nährbodens nur spärlich oder gar nicht angeht. Somit konnte auch eine direkte Überimpfung einer Einzelkultur vom Bierwürz-Agar auf den Reis-Agar zur intensiveren Ausbildung von Mycel und Pseudomycel und hauptsächlich von den für *Candida albicans* charakteristischen Chlamydosporen erfolgen.

Die so beimpften Reis-Agarplatten wurden nun auch für 24 Stunden bei konstanter Temperatur von 37°C bebrütet. Bei der Überimpfung wurde auf äußerste Sterilität geachtet, damit nicht durch Verunreinigungen, sei es durch Schimmelpilze, Bakterien oder durch Materialreste an der Platinöse, die Kultur wertlos wurde.

Um bei der mikroskopischen Untersuchung sicher beweisen zu können, daß es sich tatsächlich um *Candida albicans*

handelt, wurde zum Vergleich ein Teststamm reiner *Candida albicans*-Kultur herangezogen. Auf die eine Hälfte der Agar-Platte wurde nun der Teststamm, auf die andere der noch unbekannte Stamm geimpft. Nach einer 24stündigen bis spätestens 48stündigen Bebrütung waren Mycel, Pseudomycel und, sofern vorhanden, Chlamydosporen in der Kultur gut ausgebildet, so daß sich diese Gebilde mit einem einfachen Lichtmikroskop schon bei der Vergrößerung von 1:250 deutlich erkennen ließen. Dabei war es jedoch von Wichtigkeit, daß die Platten nur in einer Dicke von 1 mm mit Agar ausgegossen waren, da bei größerer Dicke die Durchlässigkeit der Lichtstrahlen zu stark beeinträchtigt wird.

Konnte man auf der Reisagar-Kultur eine heftige Pseudomycel- und typische Chlamydosporenbildung mikroskopisch feststellen, dann wurde mit Hilfe der Fermentationsmethode die endgültige Differenzierung der *Candida*-Arten durchgeführt.

Zur Verwendung gelangten dabei Glukose, Galaktose, Saccharose, Maltose und Laktose, die mit Peptonwasser und Bromthymolblau als Indikator versetzt wurden. Um die Gasbildung festzustellen, brachte man in je ein Reagenzglas ein Durham-Röhrchen.

Nun wurde die oben aufgeführte Zuckerlösung mit etwas Untersuchungsmaterial aus der noch unbekannten Pilzkultur (mittels einer sterilen Platinöse) versetzt. Es erwies sich auch hier als zweckmäßig, eine Testreihe mit einem reinen *Candida albicans*-Stamm zum Vergleich anzulegen.

Zur beschleunigung des Fermentationsvorganges wurden die mit Untersuchungsmaterial versehenen Zuckerlösungen für 24 Stunden bei konstanter Temperatur von 37°C in den Brutschrank gegeben.

Die sich während der Fermentation gebildete Säure ließ dann den Indikator 'Bromthymolblau' in gelb umschlagen.

Reagierten die Hefen mit den jeweiligen Zuckern und erfolgte außerdem eine Gasentwicklung, so wurde das entwickelte Gas im Durham-Röhrchen festgehalten.

Als Maß der Gasentwicklung wurde, je nach Füllung des Röhrchens, ein Kreuz als Markierung herangezogen.

So bedeuten in der Tabelle auf Seite 27 :

- Ø keine Gasentwicklung,
- 1 Kreuz leichte Gasentwicklung,
- 2 Kreuze mittlere Gasentwicklung,
- 3 Kreuze starke Gasentwicklung.

Diese ermittelten Größen ergaben unter Berücksichtigung der jeweils vergorenen Zucker einen weiteren spezifischen Nachweis der entsprechenden Candida-Art. Eine ausreichende Fermentation, d.h. Säure- und Gasbildung, konnte nicht immer nach 24 Stunden ermittelt werden. So waren weitere Kontrollen nach 48 bzw. 78 Stunden erforderlich.

Um einen exakten und sicheren Nachweis darüber zu erbringen, welche Spezies der Gattung Candida aufgrund der Differenzierungsergebnisse ermittelt worden war, mußten als Schlüssel für die Auswertung die von LODDER und KREGER van RIJ für die einzelnen Candida-Arten zusammengefaßten, charakteristischen Eigenschaften herangezogen werden.

Rezepte der zu der Arbeit verwandten Nährböden:

1. Bierwürz-Agar: (POLEMANN)

Bierwürze (aus der Brauerei bezogen)	500 gr
H ₂ O	500 ml
Fäden-Agar	20 gr

Herstellung: Der in Wasser aufgelöste Agar und die Bierwürze werden getrennt sterilisiert und erst vor dem Ausgießen in die Petrischale zusammengebracht.

2. Reisagar: (TASCHDJIAN)

Reiskörner (sogenannter Brühreis)	20 gr
Agar-Agar	30 gr
Leitungswasser	1000 ml

Herstellung: Der Reis wird mit Wasser bedeckt (250 ml) und zum Kochen gebracht. Bei kleiner Flamme 45 Minuten kochen lassen (eventuell Wasser nachfüllen) und durch vierfach gelegten Mull filtrieren, den Reisschleim gut ausdrücken. Der Agar (30 gr) wird in Leitungswasser (750 ml) im Dampftopf verflüssigt. Reisschleim und Agar werden nun gut gemischt und müssen zusammen 1 Liter Reisagar ergeben, der anschließend durch Mull und dazwischengelegte Watte filtriert wird. Die Filtration geschieht im Dampftopf. Der Filter wird mit einem Deckel verschlossen, um das Kondenswasser abzuhalten. Die Dauer der Filtration beträgt ca. 6-8 Stunden. Dann erfolgt eine Sterilisation an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Dampftopf für je 1 Stunde. Die Ausgussdicke des Reisagars darf nur 1 mm betragen, so daß der Boden der Petrieschale gerade bedeckt wird.

3. Raulinsche Lösung: (Paris 1869)

Wasser	1500 ml
Kandiszucker	70 gr
Weinsäure $C_4H_4O_6$	4 gr
Ammoniumnitrat NH_4NO_3	4 gr
Ammoniumphosphat $(NH_4)_2HPO_4$	0,60 gr
Kaliumkarbonat K_2CO_3	0,60 gr
Magnesiumkarbonat $MgCO_3$	0,40 gr
Ammoniumsulfat $(NH_4)_2SO_4$	0,25 gr
Zinksulfat $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	0,07 gr
Kaliumsilikat K_2SiO_3	0,07 gr
Ferrosulfat $FeSO_4 \cdot 3H_2O$	0,07 gr

Herstellung: Kandiszucker wird mit 500 ml Wasser aufgelöst und autoklaviert; die restlichen organischen und anorganischen Substanzen werden in 1000 ml Wasser gelöst und ebenfalls im Autoklaven 15 Minuten lang bei 115 Atü sterilisiert. Erst vor Gebrauch werden die beiden Substanzen zusammengebracht.

4. Fermentationsreihe:

5 Reagenzgläser mit den entsprechenden Zuckern:

1. Glukose purum
2. Galaktose purum
3. Saccharose purum = je 4 gr auf 200 ml Pepton-
4. Maltose purum wasser, Bromthymolblau als
5. Laktose purum Indikator.

5. Peptonwasser:

20,0 gr Pepton und 1000,0 ml Aqua dest.

Herstellung: 20 gr Pepton und 1000 ml Aqua dest. werden im Dampftopf 1 Stunde lang sterilisiert. Danach erfolgt die Auflösung der Zucker, Hinzufügen des Bromthymolblau als Indikator und Einstellen der Lösung auf einen pH-Wert von 7,0 (Grünfärbung). Zu letzterem verwendet man eine alkoholische Lösung von 10 ml und an Wasser 300 ml; = 0,7 ml/100 ml Lösung.

Am gleichen Tag wird die Lösung in sterile Röhrchen, ca. 7,0 ml pro Röhrchen, abgefüllt. Danach werden in diese die Gärröhrchen (Durham) zugegeben und die Lösung kräftig umgeschüttelt, damit evtl. vorhandene Luft entweichen kann.

Darauf erfolgen weitere Sterilisationen:

1. Sterilisation = am gleichen Tag, ca. 30 Minuten im Dampftopf,
2. Sterilisation und
3. Sterilisation = an den nachfolgenden Tagen für jeweils 20 Minuten im Dampftopf.

Ergebnisse.

Untersucht wurden insgesamt 800 Gravide. Von diesen Probanden konnte in 110 Fällen = 13,7 % ein kulturell gesicherter Nachweis auf den Befall von Candida-Arten erbracht werden.

In weiterer Differenzierung der Arten wurden in :

102 Kulturen	<i>Candida albicans</i>	= 92,7 %
6 Kulturen	<i>Candida krusei</i>	= 5,5 %
2 Kulturen	<i>Candida tropicalis</i>	= 1,8 %

nachgewiesen.

Diese Untersuchungsergebnisse machen deutlich, welche überragende Bedeutung *Candida albicans* bei der vaginalen Candidiasis-Erkrankung innerhalb der Schwangerschaft zukommt.

Außer den genannten Candida-Arten konnten in weiteren 21 Kulturen = 2,6 % noch Hefen beobachtet werden, welche nicht der Gattung *Candida* angehören. Auf eine nähere Identifizierung dieser Hefen wurde verzichtet, da sie das gestellte Thema dieser Arbeit nicht berühren.

In dem vorliegenden Untersuchungsmaterial konnten insgesamt drei verschiedene Spezies der Gattung *Candida*, jeweils nach Bebrütung auf Reis-Agar und mittels der Fermentationsmethode, nachgewiesen werden.

In der nachfolgenden Tabelle werden diese drei Candida-Arten mit ihren spezifischen Merkmalen und ihrer jeweiligen Vergärung aufgeführt.

Stamm	Gärung				Reisagar - Bebrütung	Gasbildung					
	Dextrose-Galactose-Saccharose-Maltose-Lactose				Blasto- Pseudo- Chlamydo- sporen mycel, sporen Mycel	D°	G°	S°	M°	L°	
Candida albicans	+	(+)	Ø	+	Ø	große, Pseudom.+ runde, Mycel + ovale	++	+	Ø	+	Ø
Candida krusei	+	Ø	Ø	Ø	Ø	kleine, Mycel	+++	Ø	Ø	Ø	Ø
Candida tropicalis	+	+	+	+	Ø	große, Pseudom.+ runde, Mycel + nicht ovale.	+++	+	+	+	Ø

Ein erhöhter Befall in einem bestimmten Schwangerschaftsmonat konnte nicht beobachtet werden.

Die prozentualen Anteile der an Candidiasis erkrankten Graviden erwiesen sich in allen Fällen von Mens III bis Mens X als gleich hoch.

Bei der Befragung der 110 an Candidiasis erkrankten Graviden gaben 95 Frauen = 86,4 % an, schon vor Eintritt der Schwangerschaft einen vermehrten Fluor festgestellt zu haben. 15 Frauen = 13,6 % beobachteten vermehrten Fluor erst bei Eintritt derselben.

Eine deutliche Zunahme der Sekretabgabe zu Beginn der zweiten Hälfte der Gravidität wurde von allen 110 Frauen = 100 % angegeben.

88 der erkrankten Graviden = 80 klagten außerdem über weitere Begleitsymptome der Candidiasis, wie z.B. starken Pruritus, Brennen beim Wasserlassen und Wundsein des äußeren Genitale.

22 Frauen = 20 % dagegen verspürten außer erheblichen Fluor keine Beschwerden.

Die unterschiedliche Beschaffenheit des Scheideninhaltes konnte ich mittels der SpekulumEinstellung erkennen. Es zeigten sich fließende Übergänge zwischen einer einfachen Candidiasis vaginalis zur hochakuten Vulvovaginitis.

Bei 12 Frauen von den 110 erkrankten = 10,9 % konnte ich einen dickrahmigen, gelblich-grauen Fluor am Scheidengrund feststellen. Bei 5 Frauen = 4,5 % war das gesamte Vaginal-lumen mit dickem, bröckligen, weiß-gelblichen Soorbelag angefüllt, während sich die Schleimhaut von hochgradiger Trockenheit zeigte.

Bei 8 Frauen = 7,3 % zeigten sich stippchenförmige, weiße Beläge auf der am Grund geröteten Vaginalwand, nach deren Entfernung oft punktförmige Blutungen entstanden.

Bei 85 Frauen = 77,3 %, dem überwiegenden Teil der erkrankten Graviden, ergab der Untersuchungsbefund einen sehr verstärkten, gelblich-eitrigen, aber doch dünnflüssigen Fluor.

Der erste Abstrich von der Vaginalschleimhaut wurde bei allen 800 Graviden während verschiedener Schwangerschaftsmonate abgenommen.

in 110 Fällen = 13,7 % erbrachte der Nachweis durch die Kultur einen Befall durch Candida-Hefen.

in 30 Fällen = 27,3 % von den 110 erkrankten Frauen war eine Behandlung der Candidiasis mit dem Antibiotikum 'Moronal' erforderlich.

Von den nun noch 77 intra graviditate¹¹ erkrankten Frauen = 70 % - 3 Frauen = 2,7 % wurden außerhalb entbunden - nahm ich den zweiten Abstrich regelmäßig im Wochenbett zwei bis drei Tage post partum aus den Lochien ab. Durch die Kultur konnte Candida-Befall jetzt nur noch in 4 Fällen = 5,1 % von den 77 untersuchten Probanden nachgewiesen werden.

Der dritte Abstrich erfolgte bei der Nachuntersuchung 6 Wochen post partum. Leider erschienen nur 40 der zur Untersuchung bestellten 77 Mütter.

Von diesen 40 Frauen = konnte in 21 Fällen = 52,5 % ein gesicherter Nachweis auf Candida-Befall erbracht werden.

Bei 19 Müttern = 47,5 % fand sich klinisch wie in der Kultur kein Anhalt für erneuten Candida-Befall.

Die Untersuchung bei den Neugeborenen auf Mundhöhlen-Soor wurde am 2. und 3. Lebenstag vorgenommen. Es handelte sich ausschließlich um Neugeborene, deren Mütter an Candidiasis erkrankt waren. In die Untersuchung nicht mit einbezogen wurden jene 30 Neugeborene, deren Mütter eine Moronal-Behandlung erfahren hatten. Bei weiteren 6 konnte die Untersuchung ebenfalls nicht durchgeführt werden, da 3 Kinder totgeboren und 3 in einer anderen Klinik entbunden worden waren.

Es verbleiben somit zur Auswertung 74 Untersuchungsbefunde bei 74 Neugeborenen von 74 erkrankten Müttern. Anhand der beschriebenen klinischen und kulturellen Untersuchungsmethoden konnte bei keinem Fall der 74 Neugeborenen Mundhöhlen-Soor nachgewiesen werden.

Die Behandlung mit dem mykostatistischen Antibiotikum Moronal erfolgte bei 30 erkrankten Graviden. Es handelte sich dabei ausschließlich um solche Fälle, die über besonders schmerzhaftes Begleitsymptome der Candidiasis klagten.

Die SpekulumEinstellung zeigte in allen Fällen eine hochrote Vagina und blutende Ulcerationen. Die Vulva erwies sich bei diesen Frauen weitgehend ödematös geschwollen.

Die kulturellen Untersuchungen erbrachten in allen Fällen den Nachweis von Candida-Befall.

Die Therapie erfolgte erst dann, wenn durch die Kultur der Nachweis auf Candida gesichert worden war und bestand in der Verabreichung von Moronal wie folgt :

4 Tage	früh und abends je ein Ovulum,
am 5. und 6. Tag	nur abends ein Ovulum.

Jeder Frau wurden somit 1 Mill. E Moronal verabfolgt.

Ein Ovulum = 100.000 E. Moronal.

Die verabreichten Dosen wurden allgemein gut vertragen.

Allergische Reaktionen konnten nicht beobachtet werden.

Die therapeutischen Erfolge erwiesen sich in allen behandelten Fällen als äußerst zufriedenstellend.

Die Nachuntersuchungen, vier bis sechs Wochen nach

Therapiebeginn, ließen in allen Fällen klinisch und kulturell keinen Candida-Befall mehr erkennen.

Diskussion.

Das Ansteigen von Candidiasis vaginalis machte in den letzten Jahren exakte Untersuchungen auf diesem Gebiet erforderlich.

In den verschiedensten Kliniken wurden in ausgedehnten Arbeiten Nachweise darüber erbracht, daß der vaginale Befall von bestimmten Candida-Arten relativ hoch ist. Besonders das vermehrte Auftreten der Candidiasis vaginalis während der Schwangerschaft wurde in der letzten Zeit häufiger beobachtet. Hierbei erscheinen auch die charakteristischen Krankheitssymptome, wie z.B. vermehrter Fluor, Pruritus, Brennen beim Wasserlassen und Wundsein am äußeren Genitale zumeist verstärkt. Dagegen wurde von einigen Autoren berichtet - auch bei 22 unserer Probanden -, daß die Candidiasis klinisch völlig stumm verlaufen kann. Der vaginale Befall mit Candida-Arten kann dann nur mit Sicherheit durch die Kultur diagnostiziert werden. Hieraus ist zu ersehen, daß Candida albicans auch als Saprophyt in der physiologischen Schleimhautflora vorhanden sein kann, ohne daß Krankheitssymptome hervorgerufen werden. In der einschlägigen Literatur differieren die Häufigkeitsangaben über Candidiasis vaginalis bei Graviden zwischen 11 % und 42 %. Dieses läßt sich nur so erklären, daß die einzelnen Untersucher sich nicht auf eine konstante Probandenzahl gestützt haben.

Innerhalb meiner Untersuchungen konnte ich von insgesamt 800 Probanden eine Candidiasis vaginalis bei 110 Graviden = 13,7 % feststellen.

Die Differenzierung der einzelnen Candida-Arten konnte ich kulturell auf Reisagar und mit Hilfe der Fermentationsmethode durchführen und ermittelte folgende Ergebnisse:

- in 102 Fällen Candida albicans,
- in 6 Fällen Candida krusei,
- in 2 Fällen Candida tropicalis.

Daraus ist zu ersehen, daß *Candida albicans* Haupterreger der Candidiasis vaginalis ist. Doch können die erwähnten anderen *Candida*-Arten diese Erkrankung ebenfalls hervorrufen.

Im Rahmen dieser Arbeit erhob sich immer wieder die Frage, warum ausgerechnet in der Schwangerschaft die Candidiasis so häufig auftritt.

Geht man von der Tatsache aus, daß einige *Candida*-Arten, hauptsächlich der hier diskutierte *Candida albicans*, dazu befähigt sind, vom saprophytären in den parasitären Zustand überzugehen, ist es wichtig, festzustellen, ob irgendwelche Veränderungen des Scheidenmilieus der Graviden stattgefunden haben, die zur Erhöhung der Virulenz des Pilzes beitragen können. Es ist bekannt, daß die *Candida*-Arten ihren Energiebedarf entweder durch Oxydation oder durch vermehrte Vergärung von Zuckern decken und somit ihren Stoffwechsel je nach Milieu einstellen können. Der Glykogengehalt der Scheidenepithelien ist während der Gravidität erhöht. Damit könnte das Pilzwachstum stimuliert werden; denn führt man den Hefen in vitro vermehrt Kohlenhydrate und Sauerstoff zu, so setzt eine starke Vermehrung der *Candida*-Pilzarten ein. Diese Erkenntnis machte man sich auch bei der Herstellung differenzierter Nährböden zunutze. Doch steht im Widerspruch zu oben aufgeführter Annahme die Tatsache, daß die Candidiasis vaginalis auch bei Nichtgraviden, gesunden Frauen auftreten kann. Bei diesen ist der Glykogengehalt der Vaginalepithelien während des menstruellen Zyklus nur geringen Schwangungen unterworfen. Selbst in der Menopause sind *Candida*-Erkrankungen beschrieben worden, obwohl der Glykogengehalt hier nachweisbar abnimmt. Beim Altersdiabetes hingegen ließe die Glucoseerhöhung im Blut eher Zusammenhänge bezüglich einer Abhängigkeit der Erkrankung vom Glykogengehalt der Scheidenepithelien möglich sein. Von Bedeutung für die Manifestation einer *Candida*-Erkrankung scheint auch die Antibiotika-Therapie zu sein.

JANKE veröffentlichte diesbezüglich 1952 Untersuchungen, die den Nachweis erbrachten, daß Antibiotika-Gaben zur Vernichtung des natürlichen Scheidenbiotops führen, und daß sekundär ein Milieu geschaffen wird, welches zum hemmungslosen Wachstum der hefeartigen Pilze anregt.

Das Vorhandensein von Candida-Arten beim gesunden Menschen führt nicht immer zu einer Candidiasis-Erkrankung. Diese Feststellung bestätigte sich in meinen Untersuchungen und unterstreicht diesbezüglich die Aussagen anderer Untersucher. Ein Vorkommen von 15 % bis 20 % dieses hefeartigen Pilzes als Saprophyt auf äußerer Haut und auf Schleimhäuten ist beim gesunden menschlichen Körper als natürliches Vorkommen anzusehen. Die Diagnose Candidiasis ist erst dann zu stellen, wenn sich das typisch-klinische Krankheitsbild einer Vulvovaginitis mykotica aufzeigt.

In klinisch zweifelhaften Fällen ließ ich mich allein von den erbrachten positiven mykologischen Ergebnissen leiten und ordnete die Grenzfälle erst dann in die Rubrik -Candidiasis- ein, wenn die Abstriche auf den Nährböden üppiges Wachstum zeigten und sich mikroskopisch reichlich Chlamydo-sporen und Pseudomycel nachweisen ließen, obwohl das typische Krankheitsbild fehlte. Da es sich nicht genau feststellen läßt, wann der Übergang vom Sprophytismus zum Parasitismus erfolgt, ein solcher aufgrund des üppigen Wachstums der hefeartigen Pilze, sowie die erhöhte Disposition zur Candidiasis während der Gravidität angenommen werden mußte, erschien es mir richtig, diese Grenzfälle der Candidiasis-Erkrankung zuzuordnen.

Die Bestätigung darüber erhielt ich in zwei Fällen:

Fall I . Die zu Untersuchende befand sich in Gravidität Mens VI. Klinisch zeigte sich kein Anhalt für eine Candidiasis. Der mykologische Befund jedoch war positiv. Vier Wochen später klagte die Schwangere über heftigen Pruritus und Brennen

beim Wasserlassen. Die SpekulumEinstellung zeigte eine hochrote, oedematös geschwollene Vaginalschleimhaut.

Fall II. Die zu Untersuchende befand sich in Gravidität Mens VII. Der klinische Untersuchungsbefund war negativ, der mykologische Befund jedoch positiv. Diese Schwangere erschien bereits schon vierzehn Tage später in der Schwangerenberatung, da heftiger Juckreiz in der Vagina, an der Vulva und an der Innenseite der Oberschenkel aufgetreten war. Die SpekulumEinstellung zeigte einen typischen Soorbelag der Vaginalschleimhaut.

Die Zweituntersuchung der nicht behandelten Candidiasis-Erkrankten erfolgte zwei bis fünf Tage post partum. In allen Fällen waren die klinischen Krankheitssymptome nicht mehr vorhanden. Die Kulturnachweise ergaben annähernd die gleichen Ergebnisse, denn nur in vier = 5,1 % von 77 untersuchten Fällen konnte ein Candida-Befall nachgewiesen werden.

Die Nachuntersuchung, sechs Wochen nach der Entbindung, konnte leider nicht bei allen 77 Fällen durchgeführt werden, da trotz mehrmaliger Aufforderung nur vierzig Mütter = 51,9 % erschienen. Gegenüber der Zweituntersuchung zeigte sich hier ein wesentlich anderes Untersuchungsergebnis, denn in 21 Fällen von 40 = 52,5 % konnte sowohl klinisch als auch kulturell wieder ein Candida-Befall festgestellt werden. Das auffällige Verschwinden der Candidiasis bei den restlichen 19 Müttern = 47,5 % wenige Tage nach der Entbindung könnte die Annahme unterstreichen, daß gewisse Faktoren weggefallen sind, die das Wachstum der Pilze während der Gravidität begünstigten, oder daß der Lochialfluß jetzt in Milieu vorherrschen läßt, in welchem ein Weiterleben der Mikroorganismen nicht mehr stattfinden kann. Andererseits könnte es auch möglich sein, daß durch starken Wochenfluß eine gewisse Selbstreinigung der Vagina vonstatten geht.

Das Wiederauftreten der Candidiasis sechs Wochen post partum könnte durch mehrere Faktoren erklärt werden. So kann es durchaus möglich sein, daß der Pilz seine parasitäre Eigenschaft auch nach der Entbindung beibehält. Es könnte aber ebenso wahrscheinlich sein, daß durch Schmierinfektionen die Mikroorganismen aus dem Darm in die Scheide gelangen. Ebenfalls kann von seiten des Partners bei der Kohabitation eine Reinfektion stattfinden.

Den Erregernachweis auf Mundhöhlen-Soor konnte ich bei allen 74 Neugeborenen der während der Schwangerschaft candidiasiserkrankten Mütter in meinen Untersuchungen nicht erbringen. Mein Untersuchungsergebnis steht somit im Widerspruch zu den Aussagen anderer Untersucher (z.B. BAUM), die eine Kontaktinfektion unter der Geburt als Ursache annehmen. Es bestätigt aber die Annahme anderer Autoren (BAUM), daß eine Kontaktinfektion zwischen Neugeborenen und ihren candidiasiserkrankten Müttern nur in Ausnahmefällen angenommen werden kann.

Zur Klärung dessen möchte ich folgendes anführen :

1. Die untersuchten Neugeborenen waren körperlich normal und kräftig entwickelt, so daß man bei ihnen eine ausreichende Resistenz gegenüber Candidainfektionen annehmen kann.
2. Bei einer normal verlaufenden Geburt umhüllt die perforierte Fruchtblase das Neugeborene bis weit in die Vagina hinein, so daß man darin einen natürlichen Schutz gegen eventuelle Kontaktinfektionen ansehen kann.
3. Nimmt man an, daß Candida-Pilze doch in die Mundhöhle des Neugeborenen eingedrungen sind, so kann durchaus die Möglichkeit bestehen, daß diese mit dem Entleeren von Fruchtwasserresten aus der Mundhöhle wieder ausgeschwemmt werden, und so eine Infektion des Neugeborenen nicht stattfindet.
4. Da 2 - 3 Tage post partum eine mütterliche Candida-Infektion nur in 5,1 % der Fälle vorhanden war, muß angenommen werden, daß eine Kontaktinfektion zwischen Mutter und Kind überhaupt nicht zustande kommen konnte.

Im Rahmen meiner Untersuchungen konnte ich bei dreißig an Candidiasis erkrankten Graviden eine Therapie mit dem mykostatistischen Antibiotikum Moronal-Squibb durchführen und gute Behandlungserfolge erzielen. Irregularitäten, Nebenwirkungen oder Allergien konnte ich nicht beobachten. Damit kann ich die Aussagen anderer Untersucher bestätigen, daß Moronal in der Gravidität lokal ohne Bedenken angewandt werden kann.

Zusammenfassung.

1. Es wurden 800 Frauen und 95 Neugeborene untersucht.
2. In 131 Fällen = 16,3 % wurden Hefen isoliert. 110 Fälle = 13,7 % erwiesen sich als Candida-Arten. Davon wiederum wurden differenziert:

102 Fälle <i>Candida albicans</i>	= 92,7 %
6 Fälle <i>Candida krusei</i>	= 5,4 %
2 Fälle <i>Candida tropicalis</i>	= 1,8 %

in 21 Fällen = 2,6 % wurden nicht zur Candida-Gattung gehörende Hefen gezüchtet.
3. In 88 Fällen von 110 = 80 % zeigte sich das typische Bild einer Vulvovaginitis mit Verdacht auf Candidiasis. Bei allen waren die Abstriche auf Candida positiv. 22 Fälle = 20 % mit positiven Abstrichen erwiesen sich dagegen als klinisch stumm.
4. Von 77 Abstrichen, die im Wochenbett (2-3 Tage post partum) abgenommen wurden, waren nur 4 Abstriche = 5,1 % Candida positiv.
5. Zur Nachuntersuchung erschienen von 77 bestellten Probanden 40 Mütter = 51,9 %.

21 Fälle = 52,5 %	ließen einen kulturell-gesicherten positiven Befund eines Candida-Befalls erkennen.
-------------------	---
6. Alle Mundhöhlenabstriche der 74 Neugeborenen von positiven Müttern (letztere nicht mit Moronal behandelt) waren negativ. Es konnte somit kein Zusammenhang zwischen vaginaler Candidiasis und Mundhöhlen-Soor nachgewiesen werden.
7. Die 30 mit Moronal behandelten Frauen zeigten ausnahmslos bei den zwei Nachuntersuchungen keinen positiven Candida-Befall mehr, was den Erfolg der Behandlung bestätigte.
8. Der Verlauf der Candida-Infektion während Gravidität und Wochenbett zeigt offensichtlich zunächst eine zunehmende Verschlimmerung während der Gravidität, eine Abnahme zum Zeitpunkt der Geburt und erneutes Auftreten der Symptome bei der Untersuchung 6 Wochen post partum.

Literaturangaben.

1. BARICALLA, A., und P. GIACCARDI: Minerva ginec. (Torino) 10, 324 (1958)
2. BAUM, F.H.: Zschr.Geburtsh. 149, 339 (1958)
3. BEDOYA, J.M., und J.M. ORTEGA: Rev.espan.Obstetr. 17, 1 (1958), Benges.Gynäk. 65, 309 (1958)
4. CHAPPAZ, G.: Gynec.prat.8, 485 (1957)
5. De PALO, A., und S. PAPADIA: Quad.Clin.ostet. 12, 426 (1957), Ger.ges.Gynäk.64, 203 (1958)
6. ENSEY, J.E.: Amer.J.Obstetr. and Gynec. 77, 155 (1959)
7. HALLMANN, L.: Bakteriologie und Serologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1955
8. IKLE, A.: Rev.frand.Gynec. 53, 785 (1958), Ger.ges.Gynäk. 67, 214 (1959)
9. KALKOFF, K.W.: Mü.Med.Wschr. 25, 957 (1958)
10. KÄRCHER, K.H.: Zschr.Haut- und Geschlechtskrankh. 24, 321 (1958)
11. KERNER, J.A., und A.J. MARGOLIS: Calif.Med. 82, 191 (1958)
12. KIMMIG, J.: Tag der Dtsch.Gesellschaft für Gynäk., München 1960
13. KOCH, H. u.H.RIETH, u.E.RÜTHER: Der Hautarzt 10, 393 (1959)
14. KOSTIC, P.: Srpski.Arh.edok.Lek. 85, 535 (1957)
15. KRÄMER, H., u. H.GEISENHOFER: Med.Klin. 54, 1434 (1959)
16. LANGE, A.: Leitfaden der med. Mikrobiologie, Tropon 33, 1958
17. LAPAN, B.: Amer.J.Obstetr.Gynec. 78, 1320 (1959) Ber.ges.Gynäk. 70, 325 (1960)
18. LEONI, R.: Rev. colomb. Obstetr.Gynec. 2, 539 (1958) Ber.ges.Gynäk. 68, 141 (1959)
19. LODDER, J., und N.J.W.KREGER van RIJ: The Yeasts, North Holland Publishing Company Amsterdam Intersaina Publishers, Inc. New York 1952

20. MAGARA, M.: Gynec.prat. 8, 455 (1957)
21. MEYER, R.: Zschr.Haut- und Geschlechtskrankh. 29, 11 (1960)
22. POLEMANN, G.: Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten, Köln 1961
23. RIDDELL, R.W., und G.T.STEWART: Fungous-Diseases and Their Treatment, London, Butterworth & Co. p. 88, 1958
24. RIEBEN, G.: Schweiz.med.Wsch. 88, 973 (1958)
25. RIETH, H., HANSEN, P., EL-PIKI, A. und ITOK: Bull.Pharm.Res.Inst. 19, 13 (1959)
26. RIETH, H.: Mykolog.Erg.zu Fol.Ichthyol. H.6, 1 (1957)
27. RIETH, H.: Arch.klin.u.exp.Dermatol. 207, 413 (1958)
28. RIETH, H.: Ther.Ber. (Bayer) 30, 114 (1958)
29. RIETH, H. und J.SCHÖNFELD: ARCH.klin.u.exp. Dermatol. 208, 343 (1959)
30. RIETH, H.: Arch.klin.u.exp.Dermatol. 205, 541 (1958)
31. RÜTHER, E., H.RIETH und H.KOCH: Geburtsh. und Frauenheilk. 18, 22 (1958)
32. RUST, W.: Mediz.Klinik 53, 14 (1958)
33. SCHABINSKI, G.: Grundr.d.med.Mykologie, Jena 1960
34. SCHUPPIUS, A.C. (und G.POLEMANN): Med.Klin. 463 (1958) Ber.ges.Gynäk. 65, 38 (1958)
35. STADLER, G.C., und G. POLEMANN: Therap.Umschau/Rev. Therapeut. 17, 352 (1960)
36. WILLCOX, R.R.: British.J.Vener.Dis. 33, 80 (1967)
37. WILLCOX, R.R.: Gynaecologia 149 (Suppl.), 122 (1960)
38. WILLCOX, R.R.: J.Obstetr.and Gynec.Brit.Emp. 66, 671 (1959)
39. WINZELER, H.: Gynäk. (Basel) 145, 346 (1958)

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Chefarzt Priv.Dozent Dr.med.G. Thomascheck für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung meiner Arbeit, Herrn Professor Dr.med. B. Schmidt für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Hygiene-Institut der Freien Universität Berlin und für seine wohlwollende Unterstützung, sowie Frau Dr.med. S. Ueckert für die gewährte Einsichtnahme in die für die Themenbehandlung erforderliche Literatur der Bibliothek des Robert-Koch-Institutes Berlin, meinen besonderen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 14.6.1935 als Tochter des Expedienten Walter Bahn in Coswig/Anh. geboren, bestand ich nach 12 Schuljahren auf dem sprachlichen Zweig der Städtischen Oberschule in Torgau das Abitur. Ein Zusatzabitur legte ich an der Sophie Scholl-Schule in Berlin-Schöneberg ab.

Mein Medizin-Studium absolvierte ich ausschließlich an der Freien Universität Berlin, wo ich am 12.7.1963 das medizinische Staatsexamen bestand.

